Synthese von Polypeptiden der d. l. Glutaminsäure und der δ-Aminovaleriansäure.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

GENEHMIGT

VON DER PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Von

Alex Stahlschmidt

aus Bonn a. Rh.

Tag der Promotion: 14. Dezember 1910.

73

Referenten:

Prof. Dr. **Fischer.**

Prof. Dr. **Nernst.**

Emil Ebering, Berlin NW., Mittelstraße 39.

Meiner Mutter und Großmutter.

Theoretischer Teil.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535712_0229

Die Chemie der Polypeptide ist noch eine sehr junge, wurde doch erst im Jahre 1901 das erste und einfachste Dipeptid bekannter Struktur von E. Fischer und Ernest Fourneau gefunden, das Glycylglycin[1]. Dieser Zweig der chemischen Forschung hat dann im Verlauf seines schnellen Wachstums eine solche Reihe von Ueberraschungen gebracht, daß man nur Schritt für Schritt weitergehen konnte, stellte sich doch heraus, daß schon bei dem optisch verschiedenen Isomeren wesentliche Unterschiede in der äußeren Form, Ausbeute, dem Schmelzpunkt, der Löslichkeit, Geschmack usw. bestanden[2]. Von besonderer Bedeutung ist es bei der außerordentlichen Wichtigkeit, welche die Polypeptide in der Erforschung der natürlichen Eiweißprodukte haben, daß man sich hinsichtlich derjenigen Peptide vergewissert, die sich aus den in der Natur zumeist vorkommenden Aminosäuren zusammensetzen. Als solche kommt fast in erster Linie die Glutaminsäure in Betracht Sie ist neben dem Leucin in fast allen bekannten Eiweißstoffen enthalten. Der Mindestprozentgehalt beider ist der größte von allen Aminosäuren. Während nun Leucin bei den tierischen Eiweißstoffen in der größeren Menge vorkommt, behauptet Glutaminsäure bei dem Pflanzeneiweiß den ersten Platz[3]. Sie wurde von Ritthausen[4] im Jahre 1866 im

---

1. E. Fischer und Ernest Fourneau B. 34, 2868 (1901).

2. E. Fischer und Otto Warburg B. 38, 3997 (1905).

3. E. Abderhalden, Zeitschrift für physiol. Ch. 37, 495 (1903); 37, 499 (1902); 44, 17 (1905) — und P. Runa 41, 278 (1904) — und A. Schittenheim 41, 293 (1904) — und Otto Rostocki 44, 265

Pflanzeneiweiß entdeckt und in der Folgezeit als allgemein verbreitetes Spaltungsprodukt[5] erkannt. Erst sehr viel später als die übrigen Aminosäuren wurde sie zur Darstellung von Peptiden verwandt. Erhalten wurde von ihr bisher die l-Leucyl-d-glutaminsäure[6], die l-Tryptophyl-d-glutaminsäure, die l-Leucyl-l-tryptophyl-d-glutaminsäure[7], die Glycyl-d-glutaminsäure und das Glycyl-d-glutamyldiglycin[8]. Letztere Arbeit bildete dann den Ausgangspunkt meiner Untersuchung. Wie oben gesagt, ist fast durchweg der Unterschied der verschiedenen optischen Formen der Peptide ein bemerkenswerter. Von Wichtigkeit war es daher, von der razemischen Glutaminsäure, die bislang noch gar keine Beachtung gefunden hatte, Peptide darzustellen, vor allem, da die d-Säure kein kristallisiertes Glycylpeptid und von letzterem ein nicht sehr schönes Kupfersalz gab und auch die Ausbeute an Tetrapeptid keine glänzende war. Es lag daher die Vermutung nahe, daß bei der Darstellung aus der d-Glutaminsäure ein vielleicht großer Teil razemisch wurde und dann in den Mutterlaugen und Rückständen hängen blieb. Wie aus dem Verlauf meiner Arbeit zu ersehen ist, bestätigt sich letztere Annahme nicht, während es andererseits gelang, ein Kupfersalz der Glycyl-d-glutaminsäure zu erhalten, das sich von dem Kroppschen Salz durch schönere Kristallisationsfähigkeit und leichtere Löslichkeit unterschied. Die praktische Ausführung meiner Untersuchung schloß sich genau den von E. Fischer und Walter Kropp gegebenen

---

(1905) — und Franz Samueli 44, 276 (1905) — und Béla Reinbold 44, 284 (1905).

4. H. Ritthausen, Journ. f. prakt. Ch. (1) 106, 445 (1869); H. Ritthausen u. U. Kreusler, ebenda (2) 3, 314 (1871).

5. F. Kutscher, Zeitschrift f. physiol. Ch. 38, 111 (1903) u. E. Fischer.

6. E. Fischer, B. 40, 3704 (1907).

7. E. Abderhalden, B. 42, 2331 (1909).

8. E. Fischer u. Walter Kropp, A. 365, 181.

Vorschriften an. Als Ausgangsmaterial diente die aus Glyadin in 37proz. Ausbeute gewonnene d-Glutaminsäure. Zur Bereitung des Razemkörpers wurde die reine aktive Säure mit Barytwasser nach E. Schulze und Bosshard[9] in der später beschriebenen Weise erhitzt. Es stellte sich hierbei heraus, daß ein Teil der Säure in Pyrrolidonkarbonsäure übergegangen war, die jedoch ihrer leichten Löslichkeit wegen in der Mutterlauge zurückblieb. Im Besitz größerer Mengen der dl-Glutaminsäure untersuchte ich von neuem ihre Kristallisation, weil Menozzi und Appiani[10] beobachtet haben, daß sie bei wiederholter Kristallisation aus Wasser zum Teil in die optischen Komponenten zerfällt. Ich fand dabei, daß sich gut ausgebildete Kristalle der rein razemischen Säure aus wässeriger Lösung bei 37^0 erhalten lassen. Das Glycylpeptid erhielt ich durch Amidierung der Chloracetylverbindung, welch letztere durch Kuppelung von dl-Glutaminsäure mit Chloracetyl-chlorid in alkalischer Lösung in bekannter Weise leicht und in guter Ausbeute gewonnen wurde. Bei der nun folgenden Bereitung des Tetrapeptids durch Chlorierung der Chloracetyl-dl-glutaminsäure, Kuppelung mit Glykokollester und darauf folgende Verseifung stellte sich nun heraus, daß die Resultate bis zur Herstellung des Tetrapeptids genau die gleichen waren, wie die von E. Fischer und Walter Kropp erhaltenen. Ich brach daher die Untersuchungen hier ab und bearbeitete eine andere Aminosäure, die im Gegensatz zur Glutaminsäure bisher am wenigsten beobachtet worden ist, nämlich die δ-Aminovaleriansäure. Hierbei handelt es sich nicht darum, einen Vergleich zu stellen zwischen einer optisch aktiven und einer inaktiven Form, sondern um die Erforschung von Peptiden einer δ-Aminosäure, die trotz ihrer weit zurückliegenden Entdeckung in neuerer Zeit wenig Beachtung gefunden hat.

---

9. Zeitschrift f. physiol. Ch. 10, 134 (1886).
10. Gaz. chim. 24, 378 u. 388 (1894).

Während von den zwölf theoretisch möglichen Aminovaleriansäuren sechs synthetisch dargestellt wurden, sind in der Natur bisher nur zwei gefunden worden, die α-Aminoisovaleriansäure, die im Eidotter, im Kasein, im Horn, bei der Hydrolyse des Schweinemagens, in den Keimpflanzen von Vicia sativa und Lupinus albus, im Edestin,Oxyhämoglobin, Salmin, Clupeïn, Skombrin usw. vorkommt, und die δ-Aminovaleriansäure. Letztere wurde im Jahre 1882 von E. u. H. Salkowski[11] bei der Fäulnis von Fibrin, Fleisch und Leim[12] gefunden und durch das Quecksilberchloridverfahren gewonnen. Daß sie bisher nur unter den Fäulnisprodukten erkannt wurde, erklärt sich daraus, daß sie erst durch eine sekundäre, resp. tertiäre (Arginin-Ornithin-δ-Aminovaleriansäure) Spaltung entsteht, die durch eine weitgehende künstliche Verdauung mit Bakterien bewirkt wird. Hierbei erhält man zunächst auch Albumosen, Peptone und Aminosäuren. Da nun aber die α-Aminosäuren die besten Nährstoffe[13] für Bakterien sind, so resultieren nach der encymatischen Desamidierung Essigsäure, Propionsäure, Kapronsäure usw. — und δ-Aminovaleriansäure, die durch Abspaltung der α-Aminogruppe aus dem Omithin (H. Salkowski) oder durch Aufspaltung des Pyrrolringes[14] des Prolins entstehen kann. Ihre Struktur wurde dann von Gabriel und Aschan[15] festgestellt. Schotten[16] stellte sie zuerst synthetisch dar, durch Aufspaltung des Piperidins, ihm folgte Gabriel[17], der sie auf dem Wege über γ-Brompropylphtalimid und Natriummalonester gewann. Später fand Wallach[18] noch

---

11. B. 16, 1192 (1882).
12. B. 31, 776 (1897).
13. Czapeck, Hofmeisters-Beiträge I 538 (1902); II 557 (1902); III 47 (1902) u. Emmerling, B. 35 II. 2289 (1902).
14. Dr. O. Cohnheim, Eiweiß-Ch. S. 52.
15. B. 24, 1364 (1891); C. 91 II. 31.
16. B. 17, 2545 (1884); 21, 2238 (1888); C. 88, 1158.
17. B. 23, 1767 (1890); C. 90 II. 313.

eine Synthese, indem er vom Pentanon über Pentanonoxim und α-Piperidon zur δ-Aminovaleriansäure gelangte. Zum Vergleich der natürlichen und der synthetischen Säuren diente das Goldsalz, deren Busz[19] zwei fand, das normale von der Formel $C_5H_{11}NO_2HAuCl_4 + H_2O$ (Schmelzp. 86—87°) und das anormale $C_5H_{11}NO_2AuCl_3$ (Schmelzp. 130°), welch letzteres jedoch nicht beständig ist und leicht unter Metallabscheidung in das erstere übergeht. Gabriel[20] stellte durch Vergleich des Goldsalzes der synthetischen Säure mit dem ihm von H. Salkowski zur Verfügung gestellten Goldsalze aus Proteïn die vollkommene Uebereinstimmung fest. Ich wandte zur Darstellung das von Schotten angegebene Verfahren an, das den Vorzug der Bequemlichkeit hat. Charakteristisch ist für die δ-Aminovaleriansäure — wie bei den anderen bisher bekannten δ-Aminosäuren[21] — ihr adstringierender Geschmack und der Umstand, daß sie beim Kochen der wässerigen Lösung mit Kupferoxyd keine Blaufärbung gibt. Ich habe nun in bekannter Weise Peptide der Säure zu erhalten gesucht in der Hoffnung, daraus weiter Polypeptide des Ornithins gewinnen zu können. So stellte ich zunächst die Bromisokapronyl- und die Chloracetyl-δ-Aminovaleriansäure dar, die schön kristallisieren und ähnliche Eigenschaften zeigen, wie die analogen Produkte anderer Aminosäuren. Etwas andere Resultate erhielt ich bei der Amidierung der beiden Substanzen. Das Leucylpeptid hat einen von den übrigen Polypeptiden abweichenden Schmelzpunkt, insofern es schon bei 145° korr. schmilzt. Um ganz sicher zu gehen, stellte ich durch Hydrolyse fest, daß ich ein Leucylpeptid vor mir hatte. Die Glycyl-δ-Aminovaleriansäure hat einen normalen Schmelzpunkt. Da mir nun

---

18. Liebigs Ann. d. Ch. 312, 179.
19. C. 98 I. 1096.
20. B. 24, 1365 (1891).
21. E. Fischer, B. 35, 2662 (1902); 42, 4883 (1909).

genügende Mengen der Bromisokapronyl- und Chloracetylverbindung zur Verfügung standen, so schloß ich hieran den Versuch, zum Leucyl- resp. Glycyl-Ornithin zu gelangen. E. Fischer und G. Zemplén[22] hatten seiner Zeit durch Bromierung und darauffolgende Amidierung das δ-Benzoyl- und δ-m-Nitrobenzoyl-Ornithin bekommen. Meine Versuche sind leider daran gescheitert, daß weder die Bromisokapronyl- noch die Chloracetyl-α-brom-δ-Aminovaleriansäure Neigung zum Kristallisieren zeigten und auch bei der Amidierung nur ein amorpher Körper übrig blieb.

Um die Bereitung der Leucyl-δ-Aminovaleriansäure zu vereinfachen, habe ich schließlich noch versucht, das Bromisokapronylpiperidin, das sich durch Kombination der Base mit Bromisokapronylbromid leicht erhalten läßt, zu oxydieren in der Hoffnung, daß dabei analog den Versuchen von Schotten Bromisokapronyl-δ-Aminovaleriansäure entstehe. Da diese Versuche aber kein positives Resultat ergaben, so habe ich schließlich das Material benutzt, um durch Amidierung daraus das unbekannte Leucylpiperidin herzustellen.

---

22. B. 42, 1025 und 2931 (1909).

Praktischer Teil I.

Darstellung und Eigenschaften der dl-Glutaminsäure.

Die zur Bereitung der dl-Glutaminsäure nötige d-Glutaminsäure habe ich aus käuflichem Gliadin durch Kochen mit starker Salzsäure in der üblichen Weise gewonnen und durch mehrmalige Kristallisation des Hydrochlorates gereinigt. Ihre Reinheit war durch die optische Untersuchung des Hydrochlorates kontrolliert.

Für die Razemisierung von Aminosäure ist bekanntlich von E. Schulze und Bosshard[1] Erhitzen mit Barytwasser auf 150—170° in Glasgefäßen im Autoclaven empfohlen worden. Da Glas aber von Barytwasser stark angegriffen wird, und dadurch eine Verunreinigung der Aminosäure entsteht, die manchmal schwer zu entfernen ist, so verwandte ich dafür Porzellanbecher. Im besonderen Fall der Glutaminsäure habe ich 50 g aktive Säure mit einer Lösung von 210 g kristallisiertem, reinem Barythydrat in einem Liter Wasser 9 Stunden im Porzellantopf, der in einen Autoclaven eingestellt war, durch ein Oelbad auf 160—170° erhitzt. Aus der heiß filtrierten, braunen Flüssigkeit wurde der Baryt durch Schwefelsäure genau gefällt und das Filtrat unter vermindertem Druck auf etwa 300 ccm eingedampft. Dann wurde mit einigen Gramm Tierkohle aufgekocht und das farblose Filtrat, das optisch inaktiv war, im Eisschrank 24 Stunden der Kristallisation überlassen. Die Ausbeute betrug durchschnittlich die Hälfte der angewandten aktiven Säure. Als Nebenprodukt entsteht Pyrrolidoncarbonsäure, die leichter löslich ist und in der wässerigen Mutterlauge bleibt. Zur Reinigung der dl-Glutaminsäure dient mehr-

---

1. Zeitschrift f. physiol. Ch. 10, 134 (1886).

maliges Umkristallisieren aus heißem Wasser. Hierbei fällt sie in langen Nadeln aus. Die Kristalle schmelzen etwas niedriger als die aktive Säure. Beim raschen Erhitzen im Kapillarrohr am selben Thermometer schmolz die letztere gegen 206 ^{0} korr. und die erstere gegen 199 ^{0} korr. unter Gasentwicklung, während L. Wolff[2] 198 ^{0} angibt. Früher[3] wurde der Zersetzungspunkt der synthetischen d-Glutaminsäure etwas höher (213 ^{0} korr.) gefunden. Die Differenz erklärt sich aber durch die verschiedene Art des Erhitzens.

Schöner als bei gewöhnlicher Temperatur werden die Kristalle der inaktiven Glutaminsäure bei 37 ^{0} erhalten. Ich habe deshalb eine Lösung in der siebenfachen Menge heißen Wassers im Brutraum 8 Tage stehen lassen.

Herr Dr. A. Hintze hatte die Güte, die so gewonnenen Kristalle im Mineralogischen Institut der Universität Berlin zu untersuchen. Ich verdanke ihm folgende Angaben:

---

2. Liebigs Ann. d. Ch. 260, 122 (1890).
3. E. Fischer, B. d. d. chem. Ges. 32, 2451 (1899).

Razemische Glutaminsäure.

„Kristalle aus wässeriger Lösung bei 37° erhalten.

Spez. Gewicht: 1,4601.

Kristallsystem: rhombisch.

Axenverhältnis: a : b : c = 0,7290 : 1 : 0,8696.

Beobachtete Formen: Prisma {11}, Pyramide {111} und die Pinakoide {100} und {100}.

Spaltbarkeit unvollkommen nach der Basis.

Die Kristalle bildeten zum Teil dünne nach der c-Axe gestreckte Nadeln, die durch das Auftreten einer steilen Pyramide, deren Flächen gekrümmt und matt sind, zugespitzt erscheinen; z. T. sind sie durch Vorherrschen des vorderen Pinakoids (100) tafelförmig ausgebildet.

Die Flächen liefern meist gute Reflexe und sind nur selten mit natürlichen Aetzeindrücken bedeckt.

Gemessen wurden:	Berechnet:
*110 : $1\bar{1}0$ = 72° 11′	
*001 : 111 = 55° 31′	
111 : $\bar{1}11$ = 83° 26′	83° 32′
111 : 100 = 48° 8′	48° 14′

Die Ebene der optischen Axen ist die Basis 001.

Die erste Mittellinie fällt mit der a-Axe zusammen.

Der Axenwinkel beträgt ungefähr 72°, da die optischen Axen fast senkrecht auf den Prismenflächen austreten; Dispersion: $\varrho > \nu$.

Der Charakter der Doppelbrechung ist negativ.

Die Kristalle stimmen weder mit denen von K. Oebbeke[4] und E. Artini[5] gemessenen Kristallen der aktiven Glutaminsäure überein, noch können die Messungen von G. Linck[6], der Kristalle der synthetischen inaktiven Glutaminsäure (Präparat von L. Wolff) bestimmt hat, mit den oben erhaltenen Resultaten in Uebereinstimmung gebracht werden.

Neben den durch Aetzung als vollflächig erkannten Kristallen fanden sich einzelne feine Nadeln, die auf den Prismenflächen mit verdünnter Kalilauge asymmetrische Aetzeindrücke ergaben und daher vielleicht rhombisch-hemiëdrisch sind; der Habitus dieser Kristalle ist aber ebenfalls stets holoëdrisch."

Von der optischen Inaktivität der gemessenen Kristalle konnte ich mich leicht durch „Mikropolarisation"[7] überzeugen, wobei 2 Exemplare von je 1,4 mg zur Anwendung kamen. Sie wurden in je 0,14 ccm $n/_5$ Salzsäure gelöst und diese Flüssigkeit zeigte im $^1/_2$ dcm-Rohr keine wahrnehmbare Drehung unter Bedingungen, wo eine Ablenkung von $0{,}02^0$ der Beobachtung nicht hätte entgehen können. Wäre die Glutaminsäure aktiv gewesen, so hätte unter diesen Umständen eine Drehung von $0{,}15^0$ stattfinden müssen.

Die kristallographische Untersuchung und die polarimetrische Beobachtung führen also übereinstimmend zu dem Resultat, daß es sich hier um Kristalle von wirklicher razemischer Glutaminsäure handelt.

Durch Kristallisation bei gewöhnlicher Temperatur habe ich weniger schön ausgebildete Individuen erhalten, deren kristallographische Untersuchung nicht so eindeutige Resultate ergab. Diese Versuche sollen deshalb wiederholt

---

4. Zeitschrift f. Krist. 10, 265 (1885).
5. Zeitschrift f. Krist. 23, 172 (1894).
6. Zeitschrift f. Krist. 21, 405 (1893); Ann. d. Ch. 260, 123 (1890).
7. E. Fischer, Sitzungsb. d. Berliner Akademie 552 (1908) und Chem. Centralbl. 2, 315 (1908). Vgl. auch I. Donau, Monatsh. f. Chem. 29, 333 (1908).

werden. Ich will nur bemerken, daß ich auch von solchen Kristallen zwei im Gewicht von 4 und 6 mg, ebenfalls gelöst in je 0,15 ccm $n/_5$ Salzsäure, mikropolarimetrisch geprüft und auch ganz inaktiv gefunden habe.

Wie bereits erwähnt, haben Menozzi und Appiani durch wiederholte Kristallisation der inaktiven Säure aus Wasser (wahrscheinlich bei gewöhnlicher Temperatur) Kristalle von d- und l-Glutaminsäure erhalten, die von E. Artini[8] gemessen und als identisch mit der aktiven Glutaminsäure erkannt wurden. Herr Artini bemerkt aber, daß nur eine kleine Zahl solcher getrennten Kristalle vorhanden sei, weil eine große Neigung zur Zwillingsbildung mit vollständiger Durchdringung der beiden Individuen bestehe. Ob die von mir untersuchten optisch inaktiven Kristalle solche Zwillinge waren, oder ob auch bei gewöhnlicher Temperatur einheitliche razemische Kristalle entstehen, muß noch durch weitere Beobachtungen entschieden werden.

---

8. Giornale di Mineralogia II 35 (1891).

Chloracetyl-dl-glutaminsäure.

$$\begin{array}{l} ClCH_2NHCHCOOH \\ \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\quad CH_2CH_2COOH. \end{array}$$

5 g dl-Glutaminsäure (1 Mol) werden in 68 ccm (2 Mol) n-Natronlauge gelöst. Man kühlt stark und setzt im Laufe einer Stunde unter kräftigem Umschütteln abwechselnd in kleinen Portionen 68 ccm eiskalte n-Natronlauge (2 Mol) und 4,6 g (1,2 Mol) Chloracetylchlorid zu. Nachdem der Säurechloridgeruch verschwunden ist, wird mit 95,2 ccm (2,8 Mol) n-Salzsäure angesäuert und im Vakuum (12 mm) vollkommen zur Trockne verdampft. Dann nimmt man 2 bis 3 Mal mit je 50 ccm Essigester auf, und zwar wird eben bis zum beginnenden Sieden aufgekocht, kräftig geschüttelt und nach dem Erkalten von den Salzen abfiltriert. Ist der Essigester unter 12 bis 15 mm abgedampft, so bleibt ein fast farbloses, dickflüssiges Oel zurück, welches beim Anreiben mit einigen Tropfen Chloroform allmählich kristallinisch erstarrt. Jetzt fügt man noch Petroläther zu, rührt den Niederschlag damit durch, läßt einige Zeit in einer Kältemischung stehen und filtriert.

Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 7 g (92 %). Zur Reinigung wird in Essigester gelöst, filtriert, stark eingedampft und mit Petroläther gefällt. Dann dekantiert man den Petroläther, ersetzt ihn durch neuen und verreibt ihn wieder mit dem Niederschlag. An reinem Produkt wurden 6,1 g (d. h. 80 % der Theorie) auf 5 g dl-Glutaminsäure erhalten.

Für die Analyse diente ein mehrmals umkristallisiertes und bei 80° unter 12 mm Druck über Phosphorpentoxyd getrocknetes Präparat.

Die Analyse ergab für:

0,1446 g Subst.: 0,1988 g CO_2; 0,0599 g H_2O.

0,1746 g Subst.: 9,5 ccm N (16°, 754 mm, über 33proz. KOH).

0,2786 g Subst.: 0,1797 AgCl.

Für $C_7H_{10}O_5NCl$ (223,54):

Ber.: C 37,58; H 4,51; N 6,27; Cl 15,86.

Gef.: C 37,50; H 4,63; N 6,31; Cl 15,95.

Im Kapillarrohr beginnt die Substanz gegen 120° zu sintern und schmilzt bis 123° vollständig, also ungefähr 20° niedriger als der aktive Körper. Ungefähr 40° über dem Schmelzpunkt tritt Bräunung und Zersetzung ein.

Die Substanz ist sehr leicht löslich in Wasser, Essigester, Alkohol und Aceton, schwer löslich in Aether und Chloroform, fast unlöslich in Petroläther. Erhalten wurde sie in mikroskopisch kleinen Kristallen, die vielfach wie Nadeln aber zuweilen auch wie schmale lange Blätter aussehen.

Ihr Geschmack und Reaktion sind stark sauer.

Glycyl-dl-glutaminsäure.

$$\begin{array}{l} NH_2CH_2CONHCHCOOH \\ \qquad\qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\qquad\quad CH_2CH_2COOH. \end{array}$$

5 g des Chlorkörpers werden in 25 ccm Ammoniakwasser (in Eis gesättigt) gelöst und 3—4 Tage im Thermostaten bei 25° aufbewahrt. Dann verdampft man im Vakuum (12 mm) auf 8—10 ccm, fügt eine Lösung von umkristallisiertem überschüssigem Barythydrat (11 g) zu und verdampft wieder unter gleichem Druck, bis alles Ammoniak verschwunden ist. Aus der rückständigen Lösung entfernt man den Baryt mit überschüssiger Schwefelsäure und das Chlor durch Schütteln mit Silbersulfat. Das überschüssige Silber wird mit Salzsäure und die Schwefelsäure mit Baryt genau gefällt. Wird nun die Flüssigkeit im Vakuum eingedampft, so bleibt ein farbloser Syrup zurück, welcher beim Anreiben mit absolutem Alkohol erstarrt. Da die noch feuchte Glycylglutaminsäure an der Luft leicht zerfließt, ist bei der Filtration der Niederschlag mit Alkohol zu bedecken.

Getrocknet wurde im Vakuum über Phosphorpentoxyd. Die Ausbeute betrug 3,1 g, also 68 % der Theorie. Zur Reinigung wurde in sehr wenig Wasser gelöst und mit absolutem Alkohol gefällt. Geschmack und Reaktion des Dipeptides sind deutlich sauer. Es wurde bisher nicht deutlich kristallisiert erhalten. Infolgedessen haben auch die Analysen ziemlich stark abweichende Werte gegeben.

Viel schönere Eigenschaften hat das Kupfersalz. Für seine Bereitung wurde das Dipeptid in der 50fachen Menge

Wasser gelöst und mit überschüssigem gefälltem Kupferoxyd 20 Minuten gekocht. Aus der filtrierten, tiefblauen Flüssigkeit fällt bei längerem Stehen in der Kälte nur wenig Kupfersalz aus. Man muß deshalb ziemlich stark eindampfen, am besten unter vermindertem Druck. Läßt man dann die Lösung bei Zimmertemperatur stehen, so fällt das Kupfersalz als blaues mikrokristallinisches Pulver aus. Erfolgt die Kristallisation langsam, so ist die Form bei allen Individuen unter dem Mikroskop deutlich zu erkennen. Es sind kurze Prismen oder Täfelchen.

Zur Analyse wurde die Substanz nochmals aus warmem Wasser umkristallisiert. Im lufttrockenen Zustand enthält sie Kristallwasser, zu dessen Bestimmung mehrere Stunden auf 115—120° über Phosphorpentoxyd unter 12—15 mm Druck bis zum konstanten Gewicht getrocknet wurde. Der Gewichtsverlust entspricht ungefähr der Formel $C_7H_{10}O_5N_2Cu + 3^1/_2\ H_2O$.

0,1438 g Subst. verloren 0,0274 g H_2O.

Für $C_7H_{10}O_5N_2Cu + 3^1/_2\ H_2O$ (328,75):

Ber.: H_2O 19,13.

Gef.: H_2O 19,05.

Die Analyse der getrockneten Substanz ergab für:

0,1976 g Subst.: 0,2285 CO_2, 0,0660 g H_2O u. 0,0582 g CuO.

0,1579 g Subst.: 14,2 ccm N (17,5° 760,5 mm, über 33proz. KOH).

0,1672 g Subst.: 0,0500 CuO.

Für $C_7H_{10}O_5N_2Cu$ (265,7):

Ber.: C 31,62; H 3,79; N 10,55; Cu 23,94.

Gef.: C 31,54; H 3,74; N 10,42; Cu 23,53, 23,89.

Im Kapillarrohr rasch erhitzt, zersetzt sich das Salz gegen 223° korr.

Von dem Salz der aktiven Glycylglutaminsäure unterscheidet es sich durch die erheblich größere Löslichkeit in heißem Wasser. Es bedarf davon 40—50 Teile und fällt beim Erkalten dieser Lösung bald wieder aus. Das Salz der

aktiven Glycylglutaminsäure verlangt unter der gleichen Bedingung ungefähr 150 Teile heißes Wasser zur Lösung.

Es verdient übrigens bemerkt zu werden, daß die Kupfersalze in unreinem Zustande leichter löslich sind, und daß deshalb bei der Darstellung aus der rohen Glycylglutaminsäure die Lösung des Kupfersalzes stärker konzentriert werden muß, um eine erhebliche Kristallisation zu erhalten.

Chloracetyl-glutamyl-diglycin-diäthyl-ester aus Chloracetyl-dl-glutaminsäure.

$$\begin{array}{l} ClCH_2CONHCHCONHCH_2COOC_2H_5 \\ \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\quad CH_2CH_2CONHCH_2COOC_2H_5 \end{array}$$

10 g der sorgfältig getrockneten Chloracetylglutaminsäure werden in einem Achatmörser fein zerrieben und in 2 Portionen chloriert. Man übergießt je 5 g mit 50 ccm frisch destilliertem Acetylchlorid und schüttelt bei Eiskühlung mit 10,5 g (2,25 Mol) gepulvertem Phosphorpentachlorid. Dabei tritt allmählich vollständige Lösung ein. Alsdann verdampft man das Acetylchlorid bei 0° im Vakuum (0,3 - 0,5 Millimeter) und setzt schließlich die Destillation bei gewöhnlicher Temperatur solange fort, bis auch der größte Teil des Phosphoroxychlorides entfernt ist. Es bleibt ein gefärbtes, dickflüssiges Oel zurück, welches alle Eigenschaften eines Säurechlorides hat. Nachdem man es dreimal mit über Phosphorpentoxyd getrocknetem Petroläther gewaschen hat, löst man es in ca. 50 ccm trockenem Aether. Die ätherische Lösung des Chlorids gibt man aus einem Tropftrichter langsam zu einer Lösung von 11,5 g (5 Mol) Glykokollester in 50 ccm trockenem Aether. Der Glykokollester ist vorher durch Schütteln mit Bariumoxyd zu trocknen und zu destillieren. Bei der Kuppelung kühlt man durch eine Kältemischung und schüttelt beständig. Am Schluß der Operation darf keine saure Reaktion vorhanden sein. Glykokollesterchlorhydrat und das Kuppelungsprodukt fallen aus der Lösung aus. Der Aether wird dekantiert und durch neuen ersetzt, um überschüssigen Glykokollester zu entfernen. Man

wiederholt dies, bis die alkalische Reaktion verschwunden ist. Später prüft man jedoch die eingedampfte ätherische Lösung auf etwaigen Gehalt an Kuppelungsprodukt. Den bei der Kuppelung ausgefallenen Niederschlag digeriert man mit Chloroform, filtriert von dem ungelösten Glykokollesterchlorhydrat ab, wäscht mit Chloroform und dampft die Lösung im Vakuum (12 mm) ein. Der Rückstand wird in ca. 30 ccm Essigester aufgenommen und über Nacht stehen gelassen, wobei ein kristallinischer Niederschlag entsteht. Man filtriert, wäscht zunächst mit etwas Aether und dann, um noch beigemengtes Chlorhydrat zu entfernen, mit wenig eiskaltem Wasser. Zur völligen Reinigung wurde aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug für je 5 g angewendete Chloracetylglutaminsäure 1,6 g Reinprodukt, d. h. 18 $^0/_0$ der Theorie.

Für die Analyse war aus Alkohol umkristallisiert und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

Die Analyse ergab für:

0,2044 g Subst.: 0,3420 g CO_2; 0,1153 g H_2O.

0,2030 g Subst.: 19,0 ccm N (24^0, 764 mm).

0,1767 g Subst.: 0,0647 g AgCl.

Für $C_{15}H_{24}O_7N_3Cl$ (393,66):

Ber.: C 45,72; H 6,14; N 10,68; Cl 9,01.

Gef.: C 45,63; H 6,31; N 10,62; Cl 9,05.

Die Substanz schmeckt bitter. Sie ist leicht löslich in Chloroform, in heißem Xylol und Alkohol, schwerer in heißem Essigester und heißem Wasser, schwer löslich ist sie in der Kälte in allen diesen Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Chloroform, fast unlöslich in Petroläther. Aus absolutem Alkohol kristallisiert sie besonders schön in weißen, weichen, verfilzten Nädelchen, die häufig zu kugeligen Aggregaten verwachsen sind. Bei 140^0 beginnt sie zu sintern und ist bei 146^0 korr. geschmolzen.

Chloracetyl-glutamyl-diglycin.

$$\begin{array}{l} CH_2ClCONHCHCONHCH_2COOH \\ \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\quad CH_2CH_2CONHCH_2COOH \end{array}$$

3 g Ester werden fein gepulvert, mit 3 Mol n-Natronlauge übergossen und bis zur Lösung geschüttelt. Nach zweistündiger Einwirkung säuert man mit 3 Mol n-Schwefelsäure an, engt im Vakuum auf ca. 15 ccm ein und gibt zu der warmen Lösung die fünffache Menge kalten absoluten Alkohol. Beim Verdampfen des Filtrates im Vakuum bleibt ein wenig gefärbtes, dickflüssiges Oel zurück, das sich in etwa 30 ccm Aceton fast vollständig löst. Man filtriert und läßt die Acetonlösung an der Luft abdunsten. Nach mehrtägigem Stehen im Exsikkator kristallisiert der syrupöse Rückstand in kugeligen Aggregaten. Die Ausbeute an kristallisiertem Produkt betrug 2,4 g, d. h. 93 $^0/_0$ der Theorie.

Zur Reinigung wird die fein zerriebene Substanz in wenig Wasser gelöst, mit Aceton versetzt und nach dem Aufkochen mit Tierkohle filtriert und abgedampft. Man versetzt von neuem mit Aceton, verdampft wieder und löst nochmals. Nach dem Impfen kristallisiert allmählich die Substanz aus der Lösung in feinen Nädelchen, die zu Kugeln verwachsen sind. Die wässerige Lösung reagiert und schmeckt sauer.

Die über Phosphorpentoxyd bei gewöhnlicher Temperatur getrocknete Substanz nahm bei 80^0 im Vakuum nicht an Gewicht ab.

Die Analyse ergab für:

0,1498 g Subst.: 0,2164 g CO_2; 0,0644 g H_2O.
0,1552 g Subst.: 16,5 ccm N (17°, 762 mm).
0,1536 g Subst.: 0,0650 g AgCl.
Für $C_{11}H_{16}O_7N_3Cl$ (337,60):
Ber.: C 39,10; H 4,78; N 12,45; Cl 10,50.
Gef.: C 39,40; H 4,81; N 12,38; Cl 10,46.

Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Aceton, Chloroform, Aether und Petroläther.

Sie schmilzt gegen 173° korr. unter Aufschäumen nach vorherigem Sintern.

Praktischer Teil II.

Darstellung der δ-Aminovaleriansäure.

Zur Darstellung der δ-Aminovaleriansäure geht man von Piperidin aus, indem man letzteres mit Benzoylchlorid kuppelt[1], das so gewonnene Produkt oxydiert und dann mit Salzsäure verseift. Auf diese Weise erhält man das Hydrochlorat der δ-Aminovaleriansäure, aus dem man dann durch Schütteln mit Silberoxyd die Salzsäure entfernt[2].

Abweichend von der Literaturangabe wurde die Benzoyl-δ-Aminovaleriansäure im offenen Kolben am Rückflußkühler in Portionen von je 10 g mit der sechsfachen Menge konzentrierter Salzsäure in Zeit von acht Stunden verseift.

Die Ausbeute ist beim Benzoylpiperidin fast quantitativ[1], beim δ-Aminovaleriansäurehydrochlorat und der freien Säure etwa 80—90 %, während sie bei der Benzoyl-δ-Aminovaleriansäure nur etwa 40—50 %[3] beträgt. Nicht übereinstimmend mit den bisherigen Angaben habe ich dann noch gefunden, daß das reine Benzoylpiperidin bei 50° korr. (nicht bei 45°) schmilzt, zweitens, daß die mehrmals sorgfältig gereinigte δ-Aminovaleriansäure ihren Schmelzpunkt gegen 170° korr. nach vorherigem Sintern (gegen 167°) hat.

---

1. Schotten, B. 17, 2545 (1884); C. 88, 1158.
2. Schotten, B. 21, 2238 (1888).
3. B. 42, 2989 (1909), Anm.

Bromisokapronyl-δ-Aminovaleriansäure.

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ \quad \rangle CHCH_2CHBrCONHCH_2 \\ CH_3 \diagup \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad | \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CH_2 \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CH_2 \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CH_2COOH \end{array}$$

Man löst 2 g δ-Aminovaleriansäure in 17,1 ccm n-Natronlauge (1 Mol) und setzt unter Schütteln in Kältemischung in 4—5 Portionen abwechselnd 25,6 ccm n-Natronlauge und 4,85 g Bromisokapronylbromid (1,1 Mol) zu. Nach dem Verschwinden des Säurebromidgeruches säuert man mit 5,2 ccm 5-n-Salzsäure an.

Es fällt ein weißes Oel aus, das sofort kristallinisch erstarrt. Die Kristallmasse, die noch ölige Substanz enthält, wird mit eiskaltem Wasser zweimal verrieben und nach dem Abfiltrieren tüchtig abgepreßt. Darauf löst man sie in 20 ccm Aether. Nach der Filtration läßt man den Aether abdunsten und wäscht die rein weiße Substanz auf der Nutsche einmal rasch mit 10 ccm eiskaltem Petroläther.

Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Für die Analyse wurde nochmals umkristallisiert und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Die Analyse ergab für:

0,1827 g Subst.: 0,2988 g CO_2; 0,1099 g H_2O.

0,1957 g Subst.: 8,3 ccm N (18°, 754 mm).

0,1620 g Subst.: 0,1034 g AgBr.

Für $C_{11}H_{20}O_3NBr$ (294,09):

Ber.: C 44,88; H 6,85; N 4,76; Br 27,18.

Gef.: C 44,60; H 6,73; N 4,88; Br 27,16.

Im Kapillarrohr schnell erhitzt, schmilzt die Substanz nach vorherigem Sintern (78^0) gegen 80^0 korr. und zersetzt sich unter Bräunung und Blasenbildung gegen 200 bis 215^0.

Sie ist leicht löslich in Alkohol, Essigäther, Aceton und Chloroform, schwerer in Aether, fast unlöslich in Petroläther und Wasser.

Sie kristallisiert aus Aether in feinen Nadeln, die einen schwach adstringierenden Geschmack haben.

dl-Leucyl-δ-Aminovaleriansäure.

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ \quad\quad > CHCH_2CHNH_2CONHCH_2 \\ CH_3 \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad CH_2 \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad CH_2 \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad CH_2.COOH \end{array}$$

Man läßt 2,8 g Bromisokrapronyl-δ-Aminovaleriansäure 4—5 Tage in 15 g Ammoniakwasser (bei 0 ^{0} gesättigt) im Thermostaten bei 25 ^{0} stehen, darauf setzt man 4 g mehrfach umkristallisiertes Barythydrat zu und dampft bei 12 mm bis auf etwa 3 ccm ein. Nachdem man nach Zusatz von 10 ccm Wasser die Destillation wiederholt hat, bis zum Verschwinden der Ammoniakreaktion, nimmt man mit soviel Wasser auf, daß eben Lösung eintritt und fällt den Baryt mit einem geringen Ueberschuß von Schwefelsäure. Die saure Lösung schüttelt man auf der Maschine mit 1,9 g Silbersulfat (1,2 Mol), worauf man das überschüssige Silber durch Salzsäure und die Schwefelsäure durch Barythydrat genau ausfällt. Nach dem Eindampfen des Filtrates bei 12 mm bleibt ein farbloses Oel zurück, das im Exsikkator über Phosphorpentoxyd oder beim Anreiben mit Alkohol kristallinisch erstarrt. Zur Reinigung wird in wenig Wasser gelöst und nach der Filtration unter langsamem Zusatz von Alkohol gefällt, sodann mit absolutem Alkohol und Aether nachgewaschen.

Die Ausbeute betrug 1,6 g, d. h. 73 $^0/_0$ der Theorie.

Für die Analyse wurde die mehrmals umkristallisierte Substanz 2 Stunden im Vakuumexsikkator bei 80° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Die Analyse ergab für:

0,1266 g Subst.: 0,2648 g CO_2; 0,1100 g H_2O.

0,1614 g Subst.: 16,9 ccm N (17°, 755 mm).

Für $C_{11}H_{22}O_3N_2$ (230,20):

Ber.: C 57,34; H 9,64; N 12,17.

Gef.: C 57,05; H 9,72; N 12,10.

Schnell erhitzt, schmilzt das Peptid im offenen Kapillarrohr bei 145° korr. nach vorherigem Sintern; die Zersetzung findet statt gegen 200°.

Es ist schwach hygroskopisch, leicht löslich in Wasser, schwerer in verdünntem Alkohol, schwer in Essigäther und fast unlöslich in allen übrigen indifferenten organischen Lösungsmitteln.

Die Substanz kristallisiert aus verdünntem Alkohol in mikroskopisch feinen, nadeligen Blättchen, die einen bitteren, adstringierenden Geschmack besitzen, und, falls sie ganz trocken sind, beim Zerreiben elektrisch werden.

Das Peptid gibt in berechneter Menge Natronlauge gelöst, mit Kupfersulfat eine starke Blaufärbung, während seine wässerige Lösung mit Kupferoxyd auch beim Kochen nach einer Stunde noch keine Farbe annimmt. Mit Phosphorwolframsäure erhält man einen amorphen, klebrigen Niederschlag, der sich in Wasser beim Erwärmen in reichlichen Mengen löst und beim Erkalten wieder ausscheidet.

Hydrolyse der Leucyl-δ-Aminovaleriansäure.

Um ganz sicher zu gehen in der Annahme, daß das oben beschriebene Polypeptid ein Leucylpeptid sei, hydrolysierte ich diese Substanz. 0,32 g Leucyl-δ-Aminovaleriansäure wurden mit der dreifachen Menge konzentrierter Salz-

säure im geschlossenen Rohr 3 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Nachdem dann die überschüssige Salzsäure abgedampft war, wurde mit Ammoniakwasser in geringem Ueberschuß aufgenommen. Hierbei fiel das Leucin aus, das nach mehrmaligem Umkristallisieren den bekannten Schmelzpunkt 293—295 ⁰ gab und auch die dem Leucin eigentümliche ungemein leichte Löslichkeit in verdünnter Salzsäure besaß.

Chloracetyl-δ-Aminovaleriansäure.

$$
\begin{array}{r}
CH_2ClCONHCH_2 \\
| \\
CH_2 \\
| \\
CH_2 \\
| \\
CH_2COOH
\end{array}
$$

Man löst 2 g δ-Aminovaleriansäure in 17,1 ccm n-Natronlauge (1 Mol) und setzt unter Schütteln in Kältemischung in 4—5 Portionen abwechselnd 17,1 ccm n-Natronlauge und 2 g Chloracetylchlorid (1 Mol) zu. Nach dem Verschwinden des Säurechloridgeruches neutralisiert man genau mit Natriumkarbonat, destilliert bis fast zur Trocknis, versetzt mit 18 ccm n-Salzsäure und dampft Wasser und überschüssige Salzsäure bei etwa 45 ^{0} und 12 mm ab. Nunmehr nimmt man zweimal mit je 30 ccm warmen Essigester auf und filtriert nach dem Erkalten. Das Filtrat destilliert man im Vakuum ab, wobei ein wasserheller Sirup zurückbleibt, der beim Anreiben kristallinisch erstarrt. Man verreibt die Substanz zwei- bis dreimal mit wenig (10 ccm) eiskaltem Petroläther. Darauf bringt man sie in den Extraktionsapparat und extrahiert mit Aether. Es resultiert nach dem Abdunsten des Aethers eine rein weiße seidige Kristallmasse.

Die Ausbeute beträgt 3 g, d. h. 90,75 $^0/_0$ der Theorie.

Für die Analyse wurde nochmals aus 50 Teilen Aether umkristallisiert und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Die Analyse ergab für:

0,1794 g Subst.: 0,2863 g CO_2; 0,1010 g H_2O.

0,1601 g Subst.: 9,6 ccm N (23 ^{0}, 773 mm).

0,1525 g Subst.: 0,1114 g AgCl.

Für $C_7H_{12}O_3NCl$ (193,57):

Ber.: C 43,40; H 6,25; N 7,24; Cl 18,32.

Gef.: C 43,52; H 6,30; N 6,92; Cl 18,07.

Im Kapillarrohr schnell erhitzt, schmilzt die Substanz nach vorherigem Sintern (65 ^{0}) bei 67 ^{0} korr. und bräunt sich gegen 234 ^{0} unter Zersetzung.

Sie ist spielend leicht löslich in Wasser, Alkohol, Essigester, Aceton und Chloroform, schwerer in Aether (1 Teil in ungefähr 50 Teilen Aether von 20 ^{0}), schwer in Benzol und fast unlöslich in Petroläther.

Man erhält sie aus Aether in mikroskopisch langen, meist sehr schmalen, dünnen Blättern, die zuweilen wie unregelmäßige Spieße aussehen.

Sie schmeckt im ersten Augenblick schwach bitter, dann sauer und adstringierend.

Glycyl-δ-Aminovaleriansäure.

$$
\begin{array}{l}
CH_2NH_2CONHCH_2 \\
\qquad\qquad\quad | \\
\qquad\qquad\quad CH_2 \\
\qquad\qquad\quad | \\
\qquad\qquad\quad CH_2 \\
\qquad\qquad\quad | \\
\qquad\qquad\quad CH_2COOH
\end{array}
$$

Man läßt 2 g Chloracetyl-δ-Aminovaleriansäure mit 10 g in Eis gesättigtem Ammoniakwasser 4 Tage im Thermostaten bei 25 ^{0} stehen. Dann dampft man im Vakuum (12 mm) bei 45—46 ^{0} ab unter Zusatz von überschüssigem, mehrfach umkristallisiertem Barythydrat (4,1 g). Nachdem man nochmals mit etwa 10 ccm Wasser abgedampft hat, um jede Spur von Ammoniak zu entfernen, löst man in Wasser und fällt den Baryt mit einem geringen Ueberschuß von Schwefelsäure (etwa 5,9 g $5nH_2SO_4$). Die schwefelsaure Lösung schüttelt man mit etwas mehr als der berechneten Menge Silbersulfat (1,62 g). Das überschüssige Silber fällt man mit Salzsäure, die Schwefelsäure mit Barythydrat genau aus. Das im Vakuum abgedampfte Filtrat hinterläßt ein wasserhelles, dickes Oel, das alsbald oder nach dem Anreiben mit Alkohol kristallinisch erstarrt. Zur Reinigung wurde in wenig Wasser gelöst und durch tropfenweisen Zusatz von Alkohol allmählich gefällt. Zum Schluß wurde mit Aether nachgewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Die Ausbeute betrug 1,2 g, d. h. 67,3 $^0/_0$ der Theorie.

Für die Analyse wurde mehrmals aus verdünntem

Alkohol umkristallisiert und im Exsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Die Analyse ergab für:

0,1624 g Subst.: 0,2863 g CO_2; 0,1187 g H_2O.

0,1523 g Subst.: 21,1 ccm N (15 ^{0}, 759 mm).

Für $C_7H_{14}O_3N_2$ (174,13):

Ber.: C 48,24; H 8,10; N 16,09.

Gef.: C 48,08; H 8,18; N 16,23.

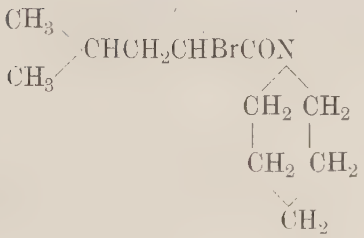
Im Kapillarrohr schnell erhitzt, schmilzt die Substanz gegen 195 ^{0} korr. und zersetzt sich bald nachher.

Das nur in Wasser und sehr verdünntem Alkohol lösliche Polypeptid wird aus verdünntem Alkohol in mikroskopisch feinen Blättchen erhalten, die öfters zu Büscheln verwachsen erscheinen.

Es hat nur eine schwach saure Reaktion und schmeckt ganz schwach säuerlich.

Mit Kupferoxyd nimmt seine wässerige Lösung schon nach kurzem Kochen eine intensive Blaufärbung an.

Bromisokapronylpiperidin.



Man suspendiert 3 g Piperidin in 10 g 10-n-Natronlauge und setzt unter tüchtigem Schütteln in Kältemischung 20 g Bromisokapronylbromid in kleinen Portionen zu. Nach dem Verschwinden des Säurebromidgeruches extrahiert man mit Aether und schüttelt die ätherische Lösung nach einander mit Natronlauge, Wasser, verdünnter Schwefelsäure und zuletzt solange mit Wasser, bis die Schwefelsäure entfernt ist. Nach dem Verdampfen der getrockneten ätherischen Lösung hinterbleibt ein wasserklares Oel, das beim Anreiben in guter Kälte oder beim Impfen mit einem Kriställchen kristallinisch erstarrt. Zur Reinigung wird aus wenig trockenem Aether durch starke Abkühlung umkristallisiert und mit wenig eiskaltem (-20^0) Aether auf der Nutsche nachgewaschen.

Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Zur Analyse wurde mehrmals umkristallisiert und über Phosphorpentoxyd im Vakuum getrocknet.

Die Analyse ergab für:

0,2054 g Subst.: 0,3771 g CO_2; 0,1452 g H_2O.

0,1632 g Subst.: 7,3 ccm N (17^0, 759 mm).

0,1554 g Subst.: 0,1110 g AgBr.

Für $C_{11}H_{20}ONBr$ (262,09):

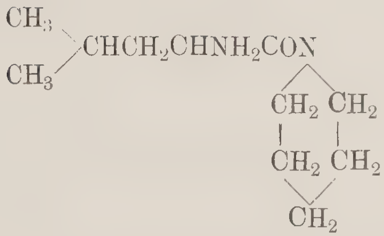
Ber.: C 50,36; H 7,69; N 5,35; Br 30,49.
Gef.: C 50,07; H 7,91; N 5,20; Br 30,40.

Im Kapillarrohr schmilzt die Substanz bei 26,5^{0} korr.

Sie ist spielend leicht löslich in Chloroform, Benzol, Aceton und Petroläther, leicht löslich in Essigester, Alkohol und Aether, fast unlöslich in Wasser.

Sie kristallisiert aus Aether in feinen, weißen Nadeln von brennendem Geschmack, scharf wie Cajennepfeffer.

Leucylpiperidin.



Wie bei der Darstellung des Hydrochlorats nimmt man die nach der Amidierung durch Natronlauge ausgefällte Base in Aether auf, trocknet die ätherische Lösung mit Kaliumkarbonat und dunstet den Aether bei Zimmertemperatur ab. Das Leucylpiperidin bleibt dann als kristallinische Masse zurück, die man mehrmals mit Petroläther verreibt. Zur Reinigung kristallisiert man sie aus Aether um.

Die Ausbeute betrug 1,7 g aus 4 g Bromkörper, d. h. 56 $^0/_0$ der Theorie.

Zur Analyse stand die mehrmals gereinigte Substanz mehrere Tage über Phosphorpentoxyd im Exsikkator.

Die Analyse ergab für:

0,1426 g Subst.: 0,3476 g CO_2; 0,1454 g H_2O.

0,1726 g Subst.: 20,6 ccm N (17 ^{0}, 765 mm).

Für $C_{11}H_{22}ON_2$ (198,20):

Ber.: C 66,60; H 11,19; N 14,14.

Gef.: C 66,48; H 11,41; N 13,97.

Im Kapillarrohr rasch erhitzt schmilzt die Substanz nach vorherigem (82 ^{0}) Sintern bei 85 ^{0} korr.

Sie löst sich leicht in Wasser, Alkohol, Essigester, Aceton

mit Essigäther gefällt, wobei die Substanz in feinen, weißen Nadeln ausfällt.

Die Ausbeute betrug 2,8 g, d. h. 62,7 % der Theorie.

Zur Analyse wurde mehrmals umkristallisiert und im Vakuum bei 112—113° über Phosphorpentoxyd etwa 3—4 Stunden getrocknet.

Die Analyse ergab für:

0,1468 g Subst.: 0,3021 g CO_2; 0,1271 g H_2O.

0,1389 g Subst.: 14,1 ccm N (17°, 770 mm).

0,1668 g Subst.: 0,1034 g AgCl.

Für $C_{11}H_{22}ON_2HCl$ (234,66):

Ber.: C 56,25; H 9,88; N 11,94; Cl 15,11.

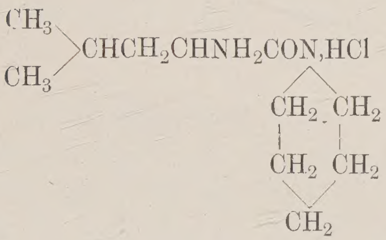
Gef.: C 56,12; H 9,69; N 11,96; Cl 15,34.

Im Kapillarrohr schnell erwärmt, schmilzt die Substanz nach vorherigem (208°) Sintern gegen 210° korr. zu einer hellbraunen Flüssigkeit unter Gasentwicklung.

Die Substanz ist spielend leicht löslich in Wasser und Chloroform, leicht in Alkohol, schwerer in Benzol, schwer löslich in kaltem Essigester (in heißem Essigester leichter) und Aceton, fast unlöslich in Aether und Petroläther.

Sie kristallisiert in langen, seidigen Nadeln von stark bitterem Geschmack.

Leucylpiperidin-Hydrochlorat.



Man löst 5 g Bromisokapronylpiperidin in 50 g eiskaltem Alkohol, der im Eis mit Ammoniak gesättigt ist. Diese Lösung bleibt 5—6 Tage im Thermostaten bei 25 ^{0}. Man dampft im Vakuum den Alkohol ab, setzt nochmals Alkohol zu und engt ganz zur Trockne ein, um alles Ammoniak zu vertreiben. Alsdann wäscht man die zurückgebliebene Kristallmasse (7,1 g) mit wenig eiskaltem Aether aus, da sie noch Spuren von öligen Bestandteilen enthält. Nachdem man nun mit 15—20 ccm Wasser gelöst hat, überschichtet man im Scheidetrichter die wässerige Lösung mit 50 ccm Aether und setzt 15 ccm 10 n-Natronlauge zu. Nach tüchtigem Schütteln wäscht man die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser und trocknet sie dann mit Kaliumkarbonat. Sodann setzt man noch 30 ccm Aether hinzu und leitet bei Eiskühlung Salzsäuregas ein. Das Hydrochlorat fällt sofort aus, löst sich jedoch, wenn Salzsäure im Ueberschuß vorhanden ist. Nach dem Abdunsten des Aethers trocknet man die Substanz im Vakuumexsikkator über Natronkalk. Zur Reinigung wird mit wenigen Tropfen Chloroform gelöst und

und Chloroform, schwerer in Aether, schwer in Benzol und fast gar nicht in Petroläther.

Sie kristallisiert in Nadeln von stark bitterem Geschmack.

Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde im I. Chemischen Institut Berlin Ostern 1908 begonnen und im März 1910 abgeschlossen.

Sr. Exzellenz Herrn Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. E. Fischer, dem ich die Anregung zu dieser Arbeit verdanke, fühle ich mich für die fortgesetzte liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung meiner Versuche und das mir vielfach bewiesene Wohlwollen zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Als Sohn des 1889 verstorbenen Großkaufmanns Herrmann Stahlschmidt wurde ich, Alex Stahlschmidt, evangelischer Konfession, am 10. Oktober 1882 zu Bonn geboren. Nach privater Vorbereitung besuchte ich dann das dortige Königliche Gymnasium, das ich Ostern 1902 mit dem Zeugnis der Reife verließ, um mich dem Studium der Chemie zu widmen. Ich bezog zunächst die Universität, wo ich mit einjähriger Unterbrechung die Vorlesungen der Herren Professoren: Anschütz, Rimbach, Kayser, Löb, Gothein, Clemen, Wiedemann. Juni 1905 besucht ich dann die Universität Berlin und hörte dort die Vorlesungen der Herren Professoren: E. Fischer, Wichelhaus, Riehl, Grunmach, Diels, van 't Hoff, Lasson. Das anorganische und organische Verbandsexamen bestand ich am ersten Chem. Institut der Universität Berlin.

Die Promotionsprüfung bestand ich am 24. November 1910.